

**К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН****ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****КРАУН-СОДЕРЖАЩИЕ ФТАЛОЦИАНИНЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ  
СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.  
СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И РОЛЬ НЕКОВАЛЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ****В.Е. Баулин<sup>1\*</sup>, Н.Ф. Гольдишлегер<sup>2</sup>, Д.В. Баулин<sup>3</sup>, И.П. Калашиникова<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,  
142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; \*эл. почта: mager1988@gmail.com<sup>2</sup>Институт проблем химической физики РАН, 142432 Московская обл., Черноголовка, просп. акад. Семенова, 1<sup>3</sup>Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, 119071 Москва, Ленинский проспект, 31, кор. 4

Благодаря комплексообразующим, электрофизическим, оптическим и другим свойствам, фталоцианины (Pc) и их супрамолекулярные агрегаты находят применение в молекулярной электронике, химических сенсорах, катализе, а также в биологии и медицине, в том числе, для фотодинамической терапии (ФДТ). Одной из возможностей предотвращения агрегации Pc в водной среде является использование поверхностно-активных веществ, молекулы которых самоорганизуются в различные надмолекулярные комплексы, и, как результат, возникает необходимое микрогетерогенное окружение для Pc, совместимое с биологической средой. Мономолекулярное состояние Pc в водной среде особенно важно для их использования в качестве сенсibilизаторов при флуоресцентной диагностике и ФДТ. В рамках поиска эффективных сенсibilизаторов в настоящей работе приведены обобщённые результаты исследований окта- и тетра-(бензо-15-краун-5)фталоцианинов в водных растворах электролитов как в присутствии синтетических (гексадецилтриметиламмоний бромид (СТАВ), додецилсульфат натрия (SDS), додецилбензолсульфонат натрия (SDBS), так и природных ПАВ (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-СМС) и дезоксихолат натрия (SDC). Обсуждаются особенности формирования супрамолекулярных структур на основе Pc и ПАВ, возможности предотвращения агрегации Pc в водных средах и, соответственно, перспективы применения краун-фталоцианинов в ФДТ. Значительное внимание уделено изучению синергизма нековалентных взаимодействий, таких как комплексообразование ионов Na<sup>+</sup> с фрагментами бензо-15-краун-5 (гость-хозяин), электростатическим и гидрофобным взаимодействиям, обеспечивающих высокую селективность формирования мицелло-связанного мономера Pc в случае ряда анионных ПАВ, что позволяет рассматривать краун-содержащие фталоцианины с точки зрения их потенциальной применимости в ФДТ.

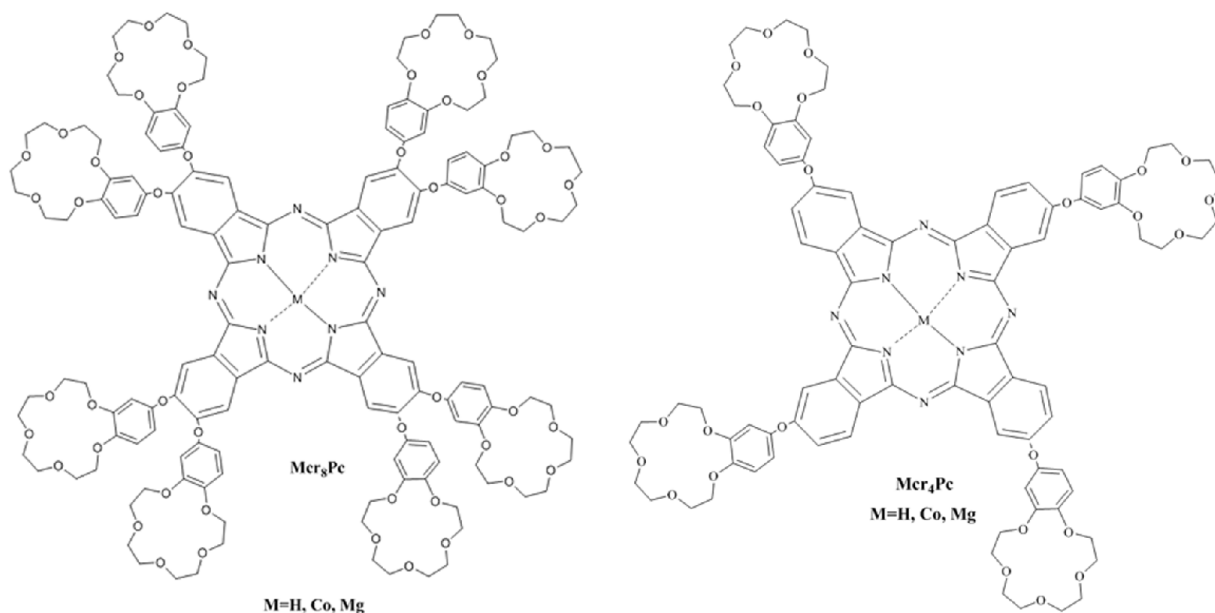
**Ключевые слова:** фталоцианины; фотодинамическая терапия; микрогетерогенные среды; спектроскопия**DOI:** 10.18097/BMCRM00042**ВВЕДЕНИЕ**

Поиск эффективных сенсibilизаторов при фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний является актуальной задачей. Метод ФДТ основан на совместном использовании сенсibilизатора, молекулярного кислорода и света определенной длины волны. Координационные соединения на основе фталоцианинов (ФЦ), благодаря их уникальным свойствам (стабильности, низкой токсичности, интенсивному поглощению в красной и ближней ИК-областях электромагнитного спектра, фотофизическим и фотохимическим эффектам) являются весьма перспективными соединениями для разработки фотосенсibilизаторов для фотодинамической терапии [1, 2]. Триплетные свойства (квантовый выход и время жизни) для фталоцианинов, содержащих диамагнитные ионы металлов, высоки, что приводит к эффективной генерации синглетного кислорода (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) и эффективному разрушению опухолей. Поскольку активные формы кислорода в растворе генерируются только при участии мономерной формы ФЦ, агрегация в полярных средах и низкая растворимость в воде являются основными ограничениями использования фталоцианинов в медицине [3]. Наличие агрегатов приводит к безызлучательной релаксации поглощённой энергии, уменьшая квантовый выход люминесценции

и время жизни возбужденных состояний [4]. Одним из подходов к увеличению растворимости ФЦ в воде является введение периферических заместителей, содержащих фрагменты краун-эфиров. Известно, что краун-эфиры – аннелированные [5] или присоединённые к макроциклу ФЦ через кислородный мостик [6] – приводят к катион-индуцированной агрегации ФЦ путём формирования супрамолекулярных комплексов “гость-хозяин” с катионами металлов. Формирование таких комплексов способствует растворению краун-содержащих фталоцианинов в полярных средах, когда в качестве “гостя” выступают катионы щелочных металлов. Далее состояние ФЦ в водном растворе определяется эффектами с участием сольбилизирующего агента, в качестве которого принято использовать поверхностно-активные вещества (ПАВ) различной природы – низкомолекулярных (синтетических) ПАВ, липидов и компонентов полимерных мицелл [7]. В данной работе исследованы ФЦ, содержащие четыре или восемь фрагментов бензо-15-краун-5 (рис. 1), в том числе, возможности применения ПАВ для предотвращения тенденции краун-ФЦ агрегировать в водной среде.

В качестве ПАВ исследованы как синтетические, так и биосовместимые природные соединения. При анализе структуры и свойств организованных супрамолекулярных комплексов с участием краун-ФЦ





**Рисунок 1.** Структурные формулы окта- и тетра-(бензо-15-краун-5)фталочианинов.

были преимущественно использованы электронные спектры поглощения (ЭСП), в которых чётко отражаются изменения в состоянии ФЦ, происходящие при введении ионов щелочных металлов, ПАВ или варьировании полярности среды.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Реактивы

2,3,9,10,16,17,23,24-Окта[(4'-бензо-15-краун-5)окси]фталочианин, (1a, H<sub>2</sub>Cr<sub>8</sub>Pc) и 2,3,9,10,16,17,23,24-окта[(4'-бензо-15-краун-5)окси]фталочианин кобальта (CoCr<sub>8</sub>Pc) и магния (MgCr<sub>8</sub>Pc) синтезированы по методикам, приведённым в работе [7], тетра-краун-содержащие Pc кобальта (CoCr<sub>4</sub>Pc) и магния (MgCr<sub>4</sub>Pc) независимо получены по методике, аналогичной [8]. В работе использовали гексадецилтриметиламмоний бромистый (C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Br, СТАВ, "Aldrich", США), додецилсульфат натрия (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>OSO<sub>3</sub>Na (SDS), 85%, додецилбензолсульфонат натрия (SDBS) "Fluka", Швейцария, (95%), натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-CMC), "Aldrich", дезоксихолат натрия (≥97%) "Aldrich", KCl и NaCl (марки "чда" для электрохимии). Растворы KCl (0.0055 и 0.05 M), СТАВ (0.0086 и 0.018 M) и карбоксиметилцеллюлозы (0.64%) готовили на бидистиллированной воде. Дихлорметан (марки для спектрофотометрии, "Aldrich") перед употреблением перегоняли. Этиловый спирт обезвоживали согласно [9]. Спектрофотометрические измерения проведены на спектрофотометре Specord M-40 в растворах и на плёнках {покрытие/подложка (ITO, кварц)}. Для растворов использовали 1, 2 и 10 мм кварцевые кюветы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Методом оптической спектроскопии исследовано поведение окта-[(4'-бензо-15-краун-5)]фталочианина

(H<sub>2</sub>Cr<sub>8</sub>Pc), окта- и тетра-[(4'-бензо-15-краун-5)]фталочианинов кобальта (CoCr<sub>8</sub>Pc и CoCr<sub>4</sub>Pc) в водных растворах электролитов и в присутствии катионных и анионных поверхностно-активных веществ: гексадецилтриметиламмония бромистого (СТАВ), натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-CMC), додецилсульфата натрия (SDS) [10], додецилбензолсульфоната натрия (SDBS), дезоксихолата натрия (SDC) [11]. Структуры этих соединений представлены на рисунке 2.

Способность краун-эфиров к комплексообразованию с катионами щелочных металлов, в частности K<sup>+</sup> (диаметр катиона 2.66 Å), была использована для растворения краун-содержащих ФЦ в полярных средах, в том числе, и в воде. Скорость и полнота растворения CoCr<sub>8</sub>Pc в водном растворе KCl зависят от концентрации последнего [10, 12].

На рисунке 3 приведён спектр раствора (1) над кристаллами соединения CoCr<sub>8</sub>Pc, характерный для низкой концентрации KCl (≤5.5·10<sup>-3</sup> M). Поглощение в области 630 нм, а также плечо около 750 нм вместе с уширением полосы при более коротких длинах волн свидетельствуют о формировании в этих условиях агрегатов разного состава и строения. Наблюдаемое bathochrome смещение максимума до λ=750 нм относительно максимума с λ=673 нм для мономера CoCr<sub>8</sub>Pc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, равное 0.189 эВ, может являться косвенным подтверждением присутствия в растворе наночастиц ФЦ. Высокое значение оптической плотности раствора CoCr<sub>8</sub>Pc/KCl в области агрегации кофациального типа (λ=630 нм) свидетельствует, что в этих условиях димерные гетероядерные ионные комплексы соединения CoCr<sub>8</sub>Pc являются наиболее растворимыми. Понижение концентрации KCl до 1.2·10<sup>-3</sup>÷3·10<sup>-4</sup> M приводит к осаждению значительной части ФЦ, спектр поглощения которого характерен для мономера CoCr<sub>8</sub>Pc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (λ=673 нм, ε=1.47·10<sup>5</sup> л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>).

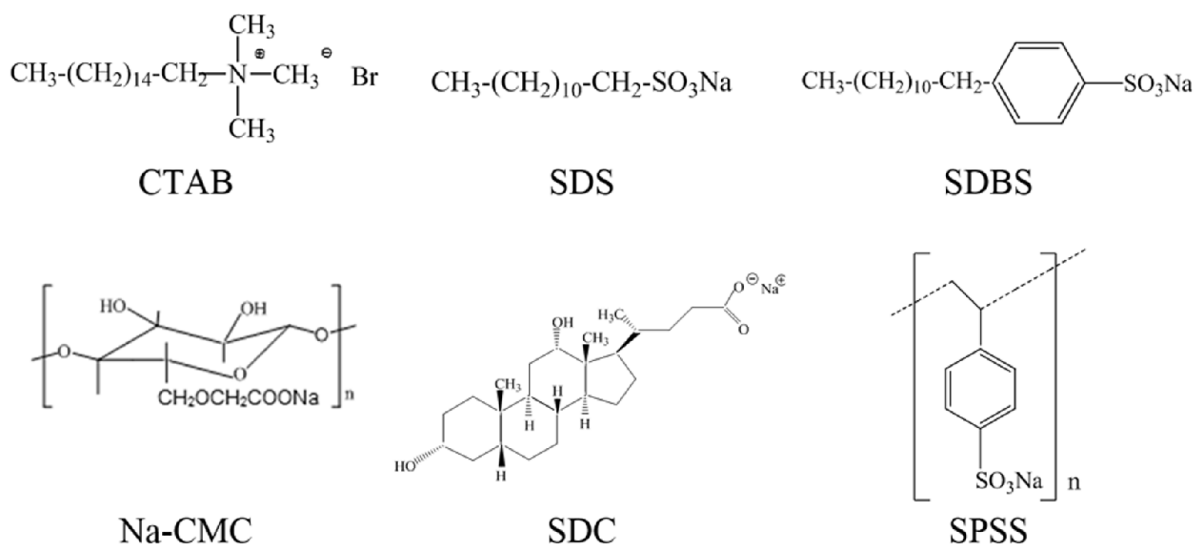
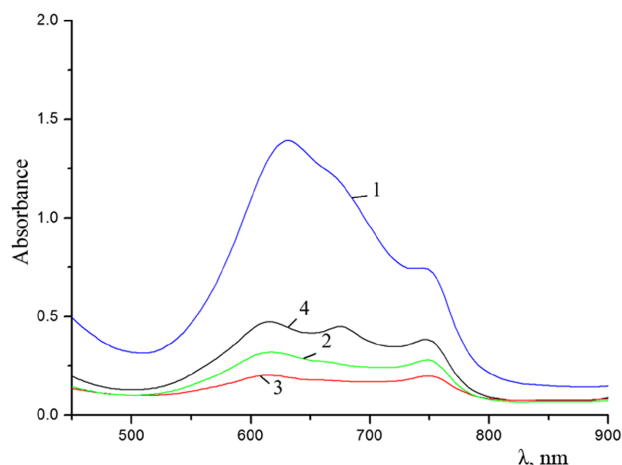


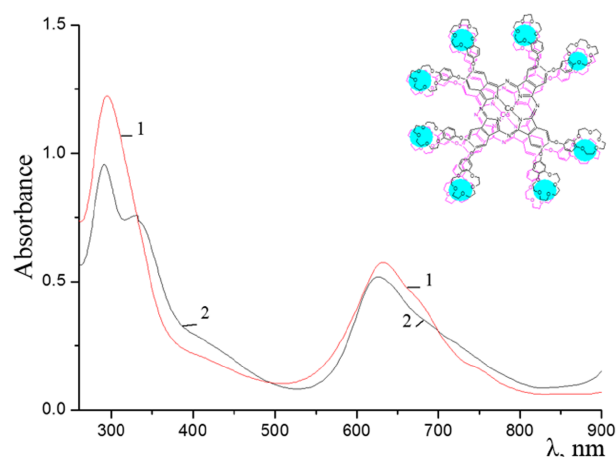
Рисунок 2. Структурные формулы исследованных ПАВ.

Рисунок 3. Спектры поглощения водных растворов  $\text{CoCr}_8\text{Pc}/5.5 \cdot 10^{-3}$  М KCl над кристаллическим Рс. (1)  $\text{CoCr}_8\text{Pc}/5.5 \cdot 10^{-3}$  М KCl после разбавления  $\text{H}_2\text{O}$  и центрифугирования (7000 об/мин, 0.4 ч). (2)  $\text{CoCr}_8\text{Pc}/8.6 \cdot 10^{-3}$  М СТАВ до и после центрифугирования (7000 об/мин, 0.4 ч), спектры 3 и 4 соответственно.

При этом спектр (2) водного раствора над осадком отвечает состоянию  $\text{CoCr}_8\text{Pc}$  в виде устойчивой высокодисперсной водной суспензии с KCl в качестве стабилизатора (рис. 3).

Повышение ионной силы раствора (концентрации KCl от  $5.5 \cdot 10^{-2}$  М и выше) в сочетании со способностью краун-эфиров к комплексообразованию с катионами щелочных металлов, в данном случае с  $\text{K}^+$ , приводит к быстрому растворению  $\text{CoCr}_8\text{Pc}$  и формированию гомогенного раствора (рис. 4, спектр 1). В этих условиях и соединение  $\text{H}_2\text{Cr}_8\text{Pc}$  также растворяется (рис. 4, спектр 2), то есть присутствие металла в макроцикле ФЦ не является необходимым условием процесса растворения.

Наличие максимума при 628 нм указывает на протекание преимущественно катион-индуцированной агрегации кофациального типа. Отметим, что кислородный мостик между макроциклом и заместителем, содержащим краун-эфирную группу,

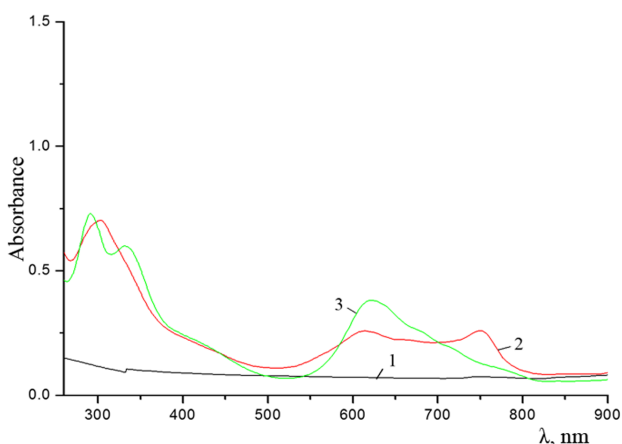
Рисунок 4. Спектры поглощения водных растворов  $\text{CoCr}_8\text{Pc}$  ( $7.45 \cdot 10^{-6}$  М) и  $\text{H}_2\text{Cr}_8\text{Pc}$  ( $6.9 \cdot 10^{-6}$  М) в  $5.5 \cdot 10^{-2}$  М KCl (1 и 2 соответственно). Концентрации приведены для димерных форм Рс. На вставке - модель кофациального димера,  $(\text{Mcr}_8\text{Pc})_2\text{K}^+$ .

не препятствует формированию, как и в случае аннелированного с фталоцианином краун-эфирного фрагмента, упорядоченной структуры  $\text{Mcr}_8\text{Pc}$  при комплексообразовании последних с  $\text{K}^+$  [6, 12]. Спектральные характеристики (длина волны максимума поглощения  $\lambda$ , значение коэффициента молярного погашения  $\epsilon$ , форма и полуширина полосы поглощения) для растворов  $\text{CoCr}_8\text{Pc}$  и  $\text{H}_2\text{Cr}_8\text{Pc}$  в водном KCl близки (632 и 628 нм, 77000 и 76400 л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>, 114 и 132 нм соответственно).

При концентрации СТАВ (диаметр полярной группы  $\sim 5.8$  Å), равной  $8.6 \cdot 10^{-3}$  М, которая заметно выше его критической концентрации мицеллообразования (ККМ) в водной среде ( $1.0 \cdot 10^{-3}$  М [13]), окта-(бензо-15-краун-5)фталоцианинат кобальта растворяется в воде.

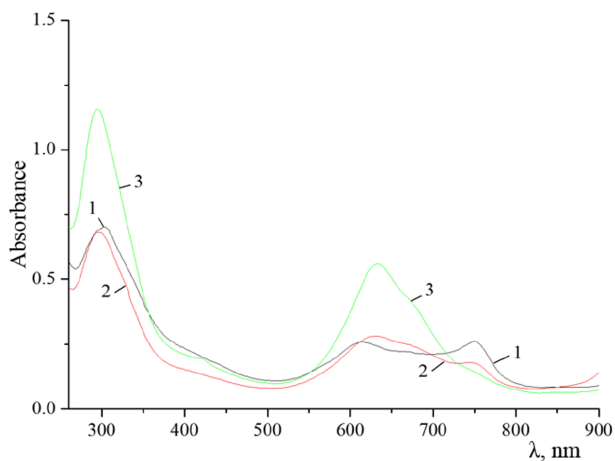
Максимальная оптическая плотность в области Q-полосы в спектре (3) наблюдается при 614 и 750 нм (рис. 3), то есть, Рс находится в агрегированном

состоянии. Центрифугирование (7000 об/мин, 0.4 ч) приводит к незначительному количеству твёрдого  $\text{Cocr}_8\text{Pc}$  ( $\epsilon = 1.47 \cdot 10^5$  л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup> для Q-полосы в ЭСП в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) и спектру 4 для раствора с полосами при 614, 674 и 750 нм (см. рис. 3). Аналогичная картина характерна и для  $\text{Cocr}_8\text{Pc}$  в 0.018 М водном растворе СТАВ. Соединение  $\text{H}_2\text{C}_{18}\text{Pc}$  также растворяется в водной среде в присутствии СТАВ. На рисунке 5 приведены спектры поглощения для  $\text{H}_2\text{C}_{18}\text{Pc}$  и  $\text{Cocr}_8\text{Pc}$  в  $8.6 \cdot 10^{-3}$  М водном растворе СТАВ с максимумами при 625 и 614 нм соответственно.



**Рисунок 5.** Спектры поглощения СТАВ (1),  $\text{Cocr}_8\text{Pc}$ /СТАВ (2) и  $\text{H}_2\text{C}_{18}\text{Pc}$ /СТАВ (3). Концентрации  $\text{Cocr}_8\text{Pc}$ ,  $\text{H}_2\text{C}_{18}\text{Pc}$  и СТАВ равны  $1.25 \cdot 10^{-5}$ ,  $9 \cdot 10^{-6}$  и  $8.6 \cdot 10^{-3}$  М соответственно.

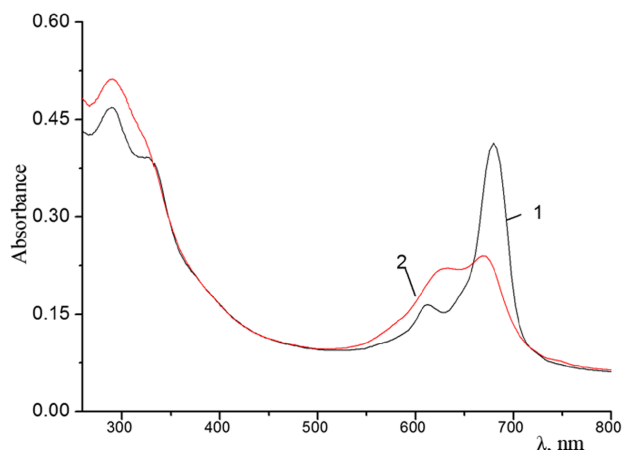
Введение KCl (0.055 М) в раствор  $\text{Cocr}_8\text{Pc}$  с концентрацией СТАВ порядка  $8.6 \cdot 10^{-3}$  М приводит к появлению поглощения гетероядерного димера  $\text{Cocr}_8\text{Pc}/\text{K}^+$  с максимумом при 632 нм (рис. 6, спектр 2).



**Рисунок 6.** Спектры поглощения  $\text{Cocr}_8\text{Pc}$  в водном растворе: 1 -  $8.6 \cdot 10^{-3}$  М СТАВ; 2 -  $1 \cdot 10^{-3}$  М СТАВ +  $4.2 \cdot 10^{-3}$  М KCl (для 1 и 2  $[\text{Cocr}_8\text{Pc}] = 1.25 \cdot 10^{-5}$  М); 3 -  $5.5 \cdot 10^{-2}$  М KCl ( $[\text{Cocr}_8\text{Pc}] = 1.3 \cdot 10^{-5}$  М).

Спектр поглощения тетра(бензо-15-краун-5) фталоцианината кобальта ( $\text{Cocr}_4\text{Pc}$ ), в дихлорметане, в котором присутствует интенсивный  $\pi$ - $\pi^*$  переход при 680 нм ( $\epsilon = 0.72 \cdot 10^5$  л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>) со спутником более низкой интенсивности со стороны меньших длин волн (Q-полоса) и второй, интенсивный и более широкий,

$\pi$ - $\pi^*$  переход в ближней УФ-области (полоса Соре), типичен для ФЦ, находящегося в растворе в виде мономера (рис. 7, спектр 1), что свидетельствует о гидрофобном механизме взаимодействия молекул слабо полярного растворителя (значение  $\epsilon_0$  для  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  составляет 8.9) и ФЦ. Полуширина Q-полосы равна  $\sim 600$  см<sup>-1</sup>. В интервале концентраций  $2.5 \cdot 10^{-6}$ – $2.5 \cdot 10^{-5}$  М для растворов  $\text{Cocr}_4\text{Pc}$  не наблюдается отклонения от закона Бугера-Ламберта-Бера. Как и в случае  $\text{Cocr}_8\text{Pc}$ , СТАВ при соотношении СТАВ :  $\text{Pc} = (20 \div 40) : 1$  не влияет на характер спектра  $\text{Cocr}_4\text{Pc}$  ( $1.35 \cdot 10^{-5}$  М) в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , то есть эффект поляризации среды при таких концентрациях тетраалкиламмонийной соли и ФЦ не играет заметной роли. В смешанном растворителе, этиловый спирт/дихлорметан  $\{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1 \text{ (об.)}\}$  спектр  $\text{Cocr}_4\text{Pc}$  по сравнению с таковым в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  меняется, и падение интенсивности Q-полосы в области поглощения мономера при 680 нм вместе с её уширением и гипсохромным смещением свидетельствует об агрегации молекул  $\text{Cocr}_4\text{Pc}$  и при низких концентрациях ФЦ (рис. 7).

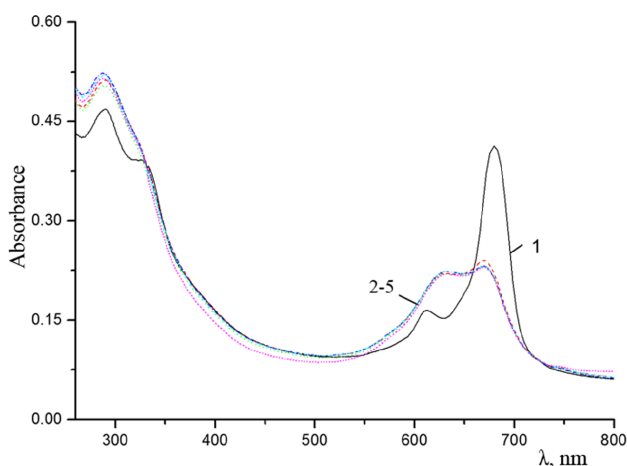


**Рисунок 7.** Спектры поглощения  $0.67 \cdot 10^{-5}$  М  $\text{Cocr}_4\text{Pc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1) и смешанном растворителе  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$  по объёму (2).

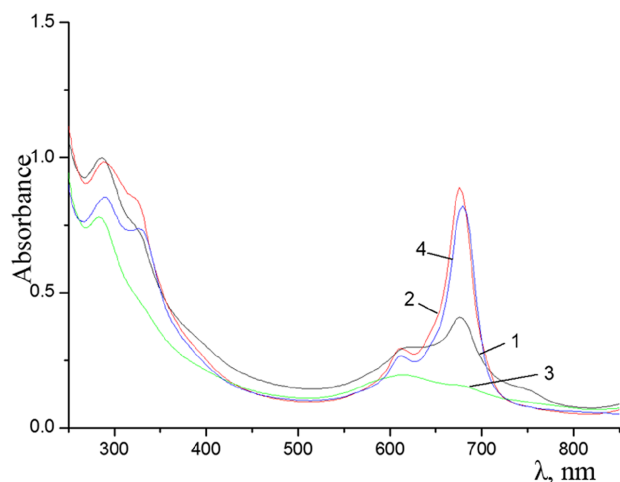
Введение в этот раствор СТАВ не оказывает влияния на степень агрегации соединения (рис. 8), обусловленной изменением полярности среды ( $\epsilon_0$  для  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  равна 8.9 и 24 соответственно). Отметим, что  $\text{Cocr}_4\text{Pc}$  плохо растворяется в водном  $8.6 \cdot 10^{-3}$  М СТАВ и находится преимущественно в виде суспензии.

Иная картина наблюдается при растворении краун-содержащих ФЦ с участием анионного ПАВ – додецилсульфата натрия (SDS).

Отметим, что диаметр иона  $\text{Na}^+$  (1.9 Å) соответствует диаметру полости 15-членного бензо-15-краун-5 (1.7–2.2 Å). В водной среде при концентрации SDS, близкой к ККМ,  $\text{Cocr}_4\text{Pc}$  присутствует в виде смеси мономерной и димерной форм, причём доля последней является значительной (рис. 9, спектр 1), а при концентрации SDS  $\sim 0.1$  М (то есть  $\gg$  ККМ) – в “чистой” мономерной форме (спектр 2). Отметим, что в этом случае параметры спектра близки к спектральным характеристикам  $\text{Cocr}_4\text{Pc}$  в дихлорметане (спектр 4).



**Рисунок 8.** Спектры поглощения: (1)  $0.67 \cdot 10^{-5}$  М  $\text{CosGr}_4\text{Pc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (2-5) -  $0.67 \cdot 10^{-5}$  М  $\text{CosGr}_4\text{Pc}$  в смешанном растворителе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 1:1$  по объёму без СТАВ и после добавления СТАВ ( $8 \cdot 10^{-3}$  М) во времени.

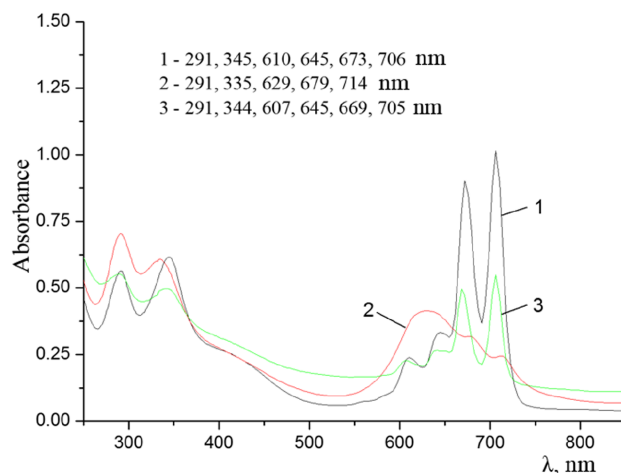


**Рисунок 9.** Спектры поглощения  $\text{CosGr}_4\text{Pc}$  в водных растворах 0.01 М (1) и 0.085 М (2) SDS, в водном 0.0086 М растворе СТАВ (3) и дихлорметане (4).

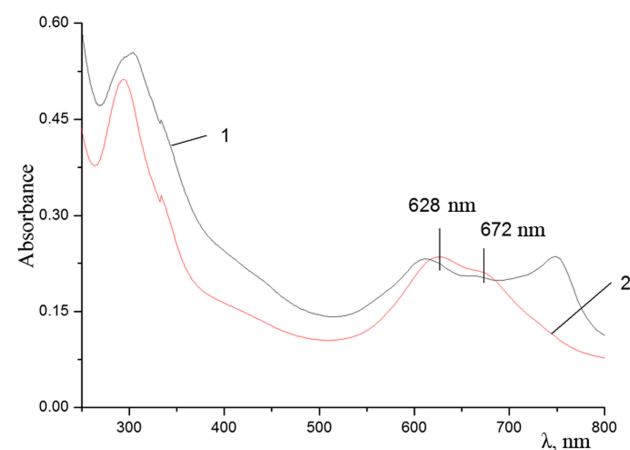
При сравнении поведения  $\text{H}_2\text{Gr}_8\text{Pc}$  и  $\text{CosGr}_4\text{Pc}$  в водной среде в присутствии SDS также видно их отличие, свидетельствующее о роли восьми краун-групп в ФЦ. Так, в микрогетерогенной среде – водном растворе SDS – окта-(бензо-15-краун-5) фталоцианин,  $\text{H}_2\text{Gr}_8\text{Pc}$ , при концентрациях  $\text{SDS} \cong \text{KKM}$  находится в мономерной форме (рис. 10, спектр 3), а при концентрации  $\text{SDS} < \text{KKM}$  – преимущественно в димерной (спектр 2).

Из приведенных данных следует, что присутствие ПАВ – уникальных диспергирующих реагентов [13], способных адсорбироваться на границе раздела фаз – приводит к понижению поверхностного потенциала между кристаллическим ФЦ и раствором и способствует солюбилизации (растворению) краун-содержащих ФЦ в водной среде.

Анализ поведения краун-содержащих ФЦ в водной среде проведён и в присутствии анионного полиэлектролита – натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-CMC), водорастворимого биополимера широкого применения с гидрофильно-гидрофобными



**Рисунок 10.** Спектры поглощения  $\text{H}_2\text{Gr}_8\text{Pc}$  в дихлорметане (1) и водных растворах  $\text{H}_2\text{Gr}_8\text{Pc}$  в присутствии SDS (2 и 3): 1 -  $[\text{H}_2\text{Gr}_8\text{Pc}] = 5.5 \cdot 10^{-6}$  М; 2 -  $[\text{H}_2\text{Gr}_8\text{Pc}] = 3.66 \cdot 10^{-5}$  М,  $[\text{SDS}] = 1.7 \cdot 10^{-3}$  М; 3 -  $[\text{H}_2\text{Gr}_8\text{Pc}] = 1.1 \cdot 10^{-5}$  М,  $[\text{SDS}] = 0.01$  М. Кварцевые кюветы 1.0 и 0.2 см для 1 и 2 (3) соответственно.



**Рисунок 11.** Спектры поглощения систем  $\text{CosGr}_8\text{Pc}$ -Na-CMC (1) и  $\text{CosGr}_8\text{Pc}$ -Na-CMC - KCl (2) в водном растворе. Концентрация KCl равна 0.42 М.

свойствами. Для Na-CMC характерны суспендирующие, стабилизирующие, плёнкообразующие и др. свойства, что позволяет ожидать её участия в создании, подобно ПАВ, микрогетерогенного окружения вокруг молекул ФЦ. Согласно спектрам поглощения для соединения  $\text{CosGr}_8\text{Pc}$  в 0.64% водном растворе Na-CMC ( $\sim 5 \cdot 10^{-2}$  М, считая на формульную единицу при  $x=1$ ) формируется раствор, в котором присутствуют молекулы ФЦ, в том числе и в виде агрегатов разных типов (см. рис. 11, спектр 1). Соединение  $\text{H}_2\text{Gr}_8\text{Pc}$  ведёт себя аналогично.

На рисунке 11 представлены также спектральные изменения, сопровождающие добавление твёрдого KCl к системе  $\text{Pc}/\text{Na-CMC}$ : введение KCl приводит к формированию кофациального димера  $\text{CosGr}_8\text{Pc}$  с характерным гипсохромным сдвигом Q-полосы (спектр 2). При комнатной температуре они происходят немедленно, и спектр в дальнейшем не меняется. Отметим, что, как и в случае системы  $\text{CosGr}_8\text{Pc}$ -СТАВ, в спектре присутствует полоса при 672 нм

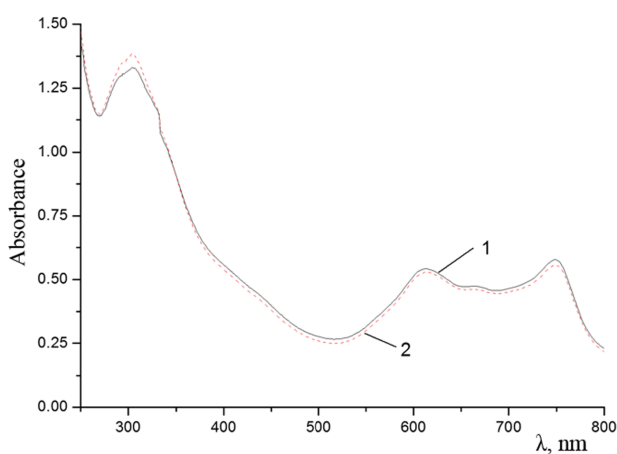


для мономера  $\text{CoCr}_8\text{Pc}$  (рис. 11). По-видимому, это является результатом гидрофобных взаимодействий при организации молекул  $\text{CoCr}_8\text{Pc}$  в присутствии Na-CMC. Тем не менее, исходя из коэффициентов молярного погашения ( $7.7 \cdot 10^4$  и  $1.47 \cdot 10^5$  л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup> для димера и мономера ФЦ, соответственно), именно кофациальный димер является основной частицей. Благодаря участию Na-CMC может быть получена плёнка, модифицированная гетероядерным димером  $\text{CoCr}_8\text{Pc/KCl}$ . Как раствор состава  $\text{CoCr}_8\text{Pc-KCl-Na-CMC}$ , так и плёнка этого композита были стабильны на воздухе.

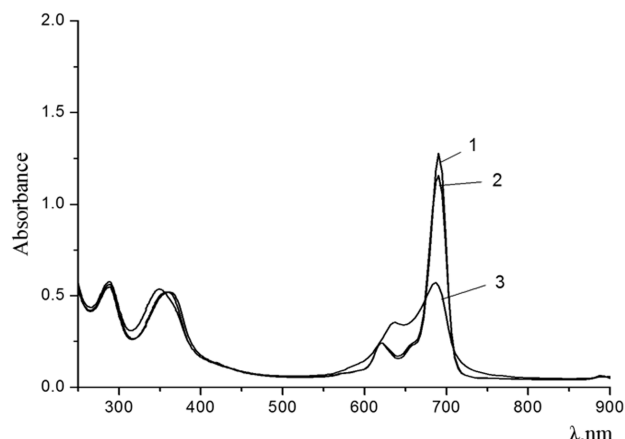
Обратный порядок введения компонентов – добавление Na-CMC к раствору гетероядерных комплексов ФЦ ( $\text{CoCr}_8\text{Pc/KCl}$ ) – не приводит к разрушению агрегатов фталоцианина, то есть димер – гетероядерный ионный комплекс типа “сэндвич”  $[(\text{CoCr}_8\text{Pc})_2/(\text{K}^+)_x](\text{Cl}^-)_x$  – в водном растворе в присутствии Na-CMC сохраняется. Это свидетельствует о высоком значении его константы образования, что и обеспечивает растворение окта-краунсодержащих ФЦ в водной среде в присутствии KCl.

Состояние агрегации  $\text{CoCr}_8\text{Pc}$  в водном растворе Na-CMC сохраняется и при 0.5 М концентрации NaCl (рис. 12). В отличие от поведения системы  $\text{CoCr}_4\text{Pc}$  ( $\text{CoCr}_8\text{Pc}$ )/SDS в воде (см., например, рис. 9), мономерный заряженный комплекс  $\text{CoCr}_8\text{Pc/Na}^+$  в водной среде не образуется ни с участием катионов натрия из Na-CMC, ни при дополнительном введении их в виде NaCl. Таким образом, формирование агрегированных форм краун-содержащих ФЦ в присутствии Na-CMC также свидетельствует, что определяющую роль в форме существования краун-содержащих ФЦ в водной среде играет сочетание соответствия размера катиона сольбилизирующего реагента диаметру полости краун-эфира и наличия гидрофобного окружения ФЦ.

Электронный спектр поглощения  $\text{MgCr}_8\text{Pc}$  в дихлорметане типичен для мономера металлофталоцианина (рис. 13, кривая 1). Он состоит из ряда полос в УФ- и видимой областях: уширенных



**Рисунок 12.** Спектры поглощения систем  $\text{CoCr}_8\text{Pc-NaCMC}$  (1) и  $\text{CoCr}_8\text{Pc-NaCMC - NaCl}$  (2). Спектры сняты относительно воздуха, растворитель  $\text{H}_2\text{O}$ , кювета 0.2 см.



**Рисунок 13.** Спектры поглощения  $\text{MgCr}_8\text{Pc}$  в дихлорметане (1) и смешанном растворителе  $\{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH/CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$  (2) и  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH/CH}_2\text{Cl}_2 = 4:1$  (3).

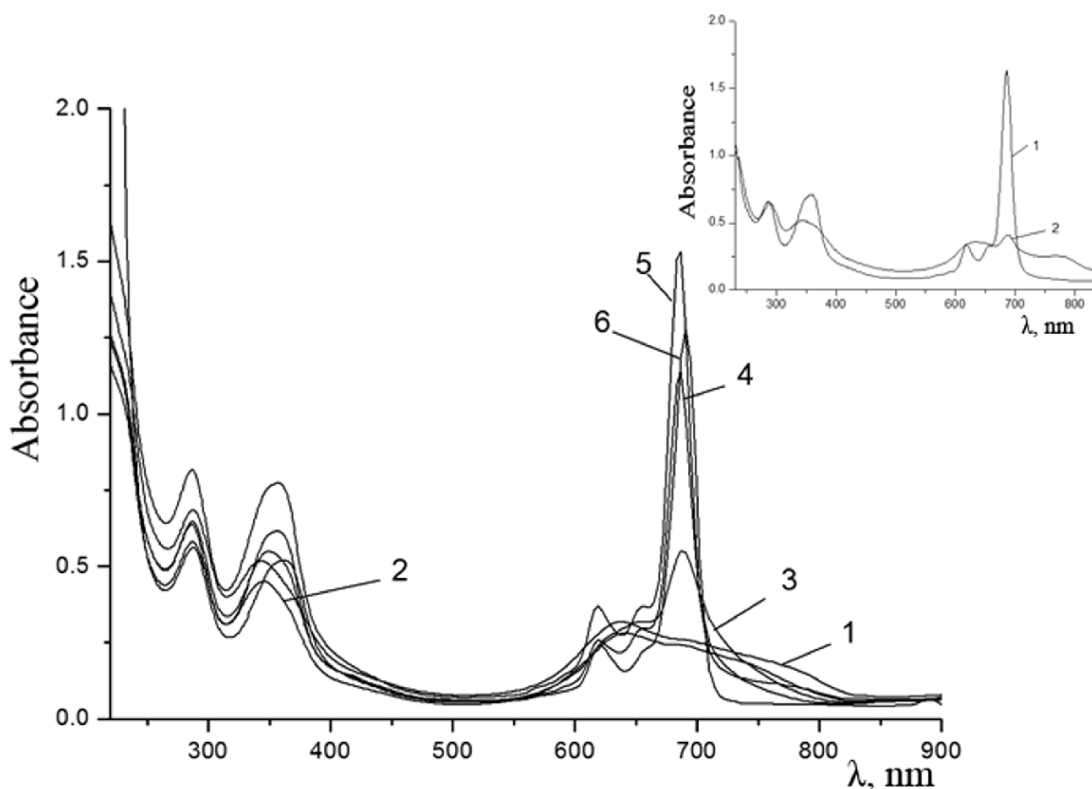
N-полосы при 288 нм и полосы Соре при 360 нм, а также интенсивной Q-полосы при 690 нм ( $\epsilon = 2.09 \cdot 10^5$  л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>) с вибронной полосой при 620 нм. По сравнению с незамещённым металлофталоцианином, Q-полоса для  $\text{MgCr}_8\text{Pc}$  смещена в длинноволновую область [14]. В интервале концентраций  $2.5 \cdot 10^{-6} \div 2.5 \cdot 10^{-5}$  М для растворов  $\text{MgCr}_8\text{Pc}$  не наблюдается отклонения от закона Бугера-Ламберта-Бера.

Интенсивность Q-полосы в области поглощения мономера падает с ростом концентрации спирта при титровании последним раствора  $\text{MgCr}_8\text{Pc}$  в дихлорметане (кривые 2 и 3). Появление максимума при  $\lambda = 630$  нм (кривая 3) свидетельствует о кофасиальной агрегации макроциклов Рс при повышении полярности среды (повышении донорного числа растворителя)  $\{\epsilon_0(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 8.9$  и  $\epsilon_0(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) = 24.3\}$ .

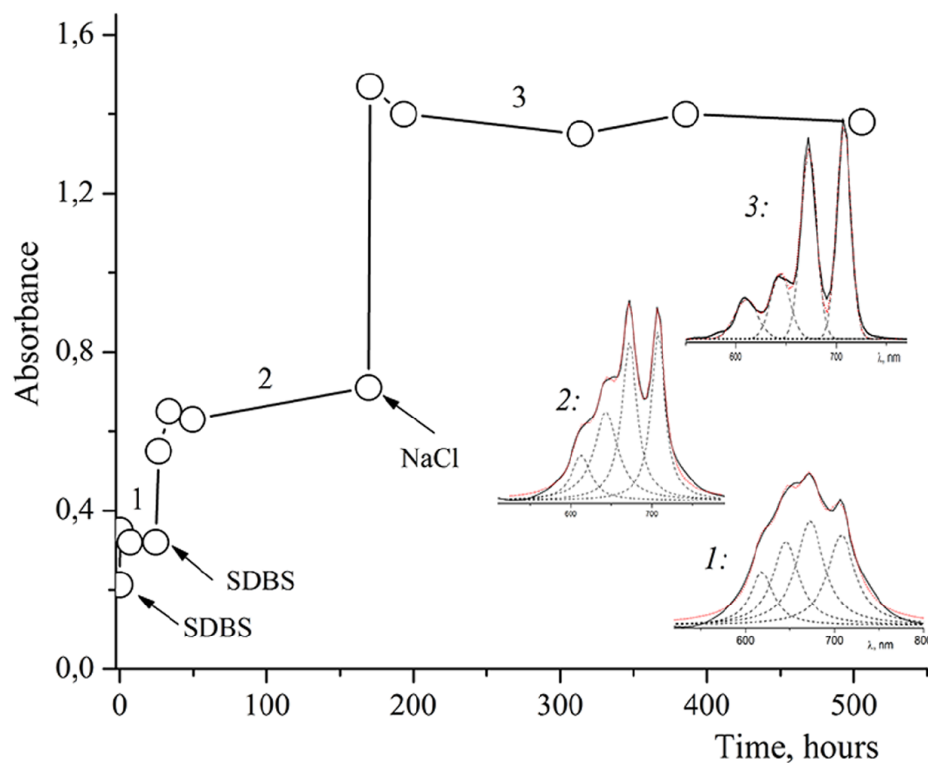
В микрогетерогенной среде  $\text{MgCr}_8\text{Pc}$  при концентрациях SDS, примерно равных ККМ, находится в мономерной форме, а при концентрации ниже ККМ – в димерной и (или) более агрегированных формах (рис. 14).

Показано, что окта-[(4'-бензо-15-краун-5)-оксид] фталоцианины сольбилизируются в водных растворах анионного SDS с образованием мономеров и димеров при концентрации поверхностно-активного вещества (ПАВ), близкой к критической концентрации мицеллообразования и ниже её, соответственно.

Однако в биологических системах логичнее использовать биосовместимые и биоразлагаемые ПАВ, такие как дезоксихолат натрия (SDC, рис. 2) для предотвращения агрегации фталоцианинов [11]. Установлено, что  $\text{H}_2\text{Cr}_8\text{Pc}$  растворяется в мицеллярном растворе анионного SDC с сохранением преимущественно агрегированного состояния Рс, в том числе при разбавлении с последующим введением натриевой соли полистиролсульфоновой кислоты (SPSS) (рис. 2) или повышением ионной силы раствора (введение NaCl). Однако замена SPSS на анионный додецилбензолсульфонат натрия (SDBS) приводила к мономеризации  $\text{H}_2\text{Cr}_8\text{Pc}$  (рис. 15).



**Рисунок 14.** Спектры поглощения  $\text{MgCr}_8\text{Pc}$  в водном растворе SDS (1-5) и растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6). Концентрации  $\text{MgCr}_8\text{Pc}$  составляют  $8.8 \cdot 10^{-6}$  и  $7.7 \cdot 10^{-6}$  М в растворах SDS и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  соответственно, концентрации SDS -  $0.46 \cdot 10^{-3}$  (1),  $1.85 \cdot 10^{-3}$  (2),  $5.1 \cdot 10^{-3}$  (3),  $6.9 \cdot 10^{-3}$  (4) и  $9.7 \cdot 10^{-3}$  М (5). Вставка -  $\text{MgCr}_8\text{Pc}$ -SDS (1) и  $\text{MgCr}_8\text{Pc}$ -CTAB (2) в водной среде. Концентрации  $\text{MgCr}_8\text{Pc}$  составляют  $9.2 \cdot 10^{-5}$  и  $1.1 \cdot 10^{-4}$  М (для 1 и 2 соответственно), концентрации SDS и CTAB -  $2.25 \cdot 10^{-2}$  и  $8.6 \cdot 10^{-3}$  М соответственно.



**Рисунок 15.** Изменение оптической плотности водного раствора  $\text{H}_2\text{Cr}_8\text{Pc}$  ( $7.56 \cdot 10^{-6}$  М) в присутствии SDC, SDBS и NaCl во времени. 1:  $[\text{SDC}] = 5 \cdot 10^{-4}$  М,  $[\text{SDBS}] = 0.014$  М; 2:  $[\text{SDC}] = 5 \cdot 10^{-4}$  М,  $[\text{SDBS}] = 0.054$  М; 3:  $[\text{SDC}] = 5 \cdot 10^{-4}$  М,  $[\text{SDBS}] = 0.054$  М,  $[\text{NaCl}] = 0.094$  М. Под спектральными кривыми приведено разложение на составляющие с использованием функций Гаусса.

Поведение молекул ФЦ на свету, в том числе и при облучении, используется для изучения их стабильности, поскольку это является важным условием применения в ФДТ. В обычных условиях (комнатная температура, рассеянный видимый свет) водные мицеллярные растворы  $H_2cr_8Pc$  (ФЦ в форме мономера) стабильны на воздухе. Напротив, для мицеллярных систем с участием  $Mgcr_8Pc$  наблюдается уменьшение оптической плотности раствора (в случае  $Mgcr_8Pc/SPSS/SDC/NaCl$  до ~50% в течение недели). Аналогично ведет себя  $Mgcr_8Pc$ , солюбилизированный в виде мономера в растворах других анионных ПАВ – SDS и SDBS. Изменение ЭСП организованной микрогетерогенной системы  $Mgcr_8Pc/SDBS$  при облучении светом с  $\lambda=578$  нм в воде приведено на рисунке 16, а рисунок 17 показывает поведение длинноволновой Q-полосы ряда мицеллярных ФЦ-содержащих растворов

во времени. Падение оптической плотности происходит без изменения формы В- и Q-полос относительно исходного раствора, без появления новых полос в этой области и сопровождается ростом поглощения при более коротких длинах волн, то есть наблюдается истинное фотовыцветание раствора ФЦ [15, 16]. Оценка квантового выхода фотодеструкции мономера  $Mgcr_8Pc$  в этих условиях даёт величину порядка  $4 \cdot 10^{-4}$ , то есть, по фотостабильности  $Mgcr_8Pc$  относится к умеренно стабильным ФЦ [17, 18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследовано поведение окта- и тетра-(бензо-15-краун-5)фталоцианинов в водных растворах электролитов в присутствии поверхностно-активных веществ (ПАВ): синтетического (гексадецил-триметиламмоний бромид), додецилсульфата натрия,

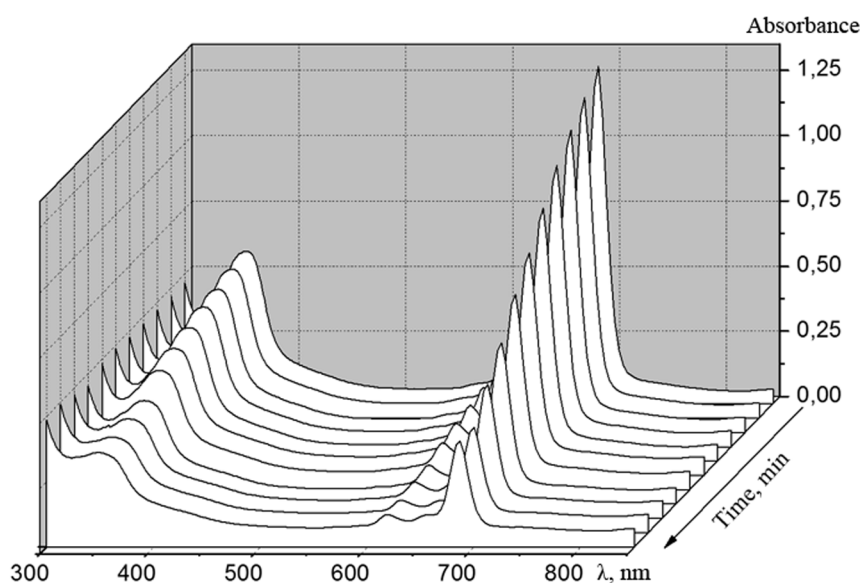


Рисунок 16. Изменение ЭСП мицеллярного раствора  $Mgcr_8Pc/SDBS$  во времени при облучении.

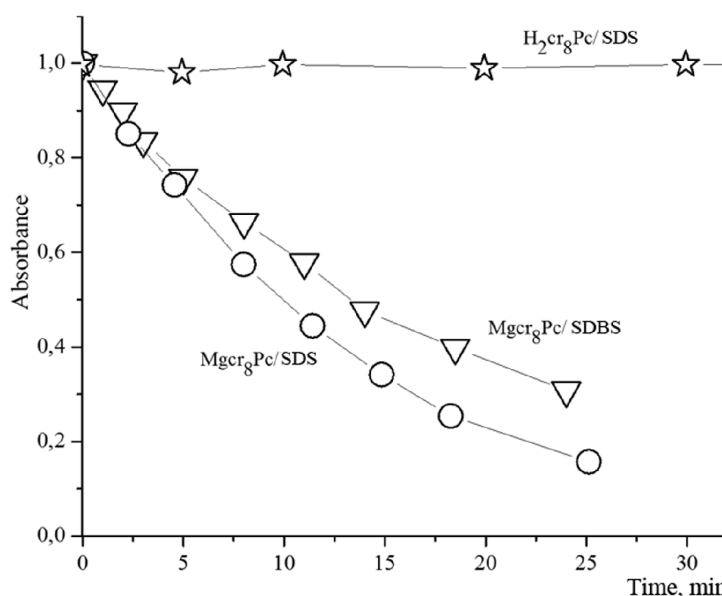


Рисунок 17. Кинетика фотовыцветания растворов  $Mgcr_8Pc/SDS$ ,  $Mgcr_8Pc/SDBS$  и  $H_2cr_8Pc/SDS$ .



биосовместимых натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и дезоксихолата натрия. Взаимодействие СТАВ и краун-содержащих ФЦ обеспечивает растворение  $H_2C_8Pc$ ,  $CoC_8Pc$  и в значительно меньшей степени  $CoC_4Pc$  с формированием агрегированных форм, в том числе, кофациальных гетероядерных димеров. Наличие металла в макроцикле не является необходимым условием растворения краун-содержащих ФЦ в присутствии ПАВ или  $KCl$ . Карбоксиметилцеллюлоза Na-СМС способствует растворению ФЦ и позволяет получать из водных растворов плёнки, модифицированные  $K^+/MgC_8Pc$ . В водном растворе SDS – микрогетерогенной среде –  $H_2C_8Pc$  при концентрациях  $SDS \cong KKM$  находится в мономерной форме, а при концентрации  $SDS < KKM$  – в димерной. В аналогичных условиях (среда, содержащая ПАВ)  $CoC_4Pc$  существует в мономерной форме при концентрации  $SDS \gg KKM$ . На примере  $H_2C_8Pc$  показано влияние размера катиона солюбилизирующего компонента на форму существования краун-содержащего фталоцианина в водной среде. Установлено, что в обычных условиях (комнатная температура, рассеянный видимый свет, водные мицеллярные растворы)  $H_2C_8Pc$  (ФЦ в форме мономера) стабилен на воздухе. Напротив, для мицеллярных систем с участием  $MgC_8Pc$  наблюдается уменьшение оптической плотности раствора (в случае  $MgC_8Pc/SPSS/SDC/NaCl$  до ~50% в течение недели). Аналогично ведет себя  $MgC_8Pc$ , солюбилизированный в виде мономера в растворах других анионных ПАВ – SDS и SDBS. Оценка квантового выхода фотодеструкции мономера  $MgC_8Pc$  в этих условиях дает величину порядка  $4 \cdot 10^{-4}$ , то есть, по фотостабильности  $MgC_8Pc$  относится к умеренно стабильным  $Pc$ .

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Государственного задания 2018 года (темы №0090-2017-0024 и №0081-2014-0015), Программы Президиума РАН № 34 и при частичной поддержке РФФИ (грант № 18-03-00743).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rechtman, E., Ciulla, T.A., Criswell, M.H., Pollack A., Harris, A. (2002) An update on photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *Expert Opin. Pharmacother.*, 3(7), 931-938. DOI: 10.1517/14656566.3.7.931
2. Lukyanets, E.A. (1999) Phthalocyanines as Photosensitizers in the Photodynamic Therapy of Cancer. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 3(6), 424-433. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1409(199908/10)3:6/7<424::AID-JPP151>3.0.CO;2-K
3. Wang, S., Gao, R., Zhou, F., Selke, M. (2004) Nanomaterials and singlet oxygen photosensitizers: potential applications in photodynamic therapy. *J. Mater. Chem.*, 14(4), 487-493. DOI: 10.1039/B311429E
4. Zhang, X.F., Xi, Q., Zhao, J. (2010) Fluorescent and triplet state photoactive J-type phthalocyanine nano assemblies: controlled formation and photosensitizing properties. *J. Mater. Chem.*, 20(32), 6726-6733. DOI: 10.1039/C0JM00695E
5. Lang, K., Kubat, P., Mosinger, J., Wagnerova, D.M. (1998) Photochemical consequences of porphyrin and phthalocyanine

aggregation on nucleoprotein histone. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 119(1), 47-52. DOI: 10.1016/S1010-6030(98)00380-3

6. Tsivadze, A.Yu. (2004) Supramolecular metal complex systems based on crown-substituted tetrapyrroles. *Russ. Chem. Rev.*, 73(1), 6-25. DOI: 10.1070/RC2004v073n01ABEH000862
7. Logacheva, N.M., Baulin, V.E., Tsivadze, A.Yu., Basova, T.V., Sheludyakova, L.A. (2008) Synthesis and spectroscopic study of the d-metal complexes with new octa(benzo-15-crown-5) substituted phthalocyanine. *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya*, (7), 1439–1447.
8. Hamuryudan, E. (2006) Synthesis and solution properties of phthalocyanines substituted with four crown ethers. *Dyes and Pigments*. 68 (2–3), 151-157. DOI: 10.1016/j.dyepig.2005.01.018
9. Gordon, A.J., Ford, R.A. (1972) *A Handbook of practical data, technique, references*. N.Y., London, Sydney, Toronto: Wiley & Sons
10. Gol'dshleger, N.F., Kalashnikova, I.P., Baulin, V.E., Tsivadze, A.Yu. (2011) Octa- and tetra-(benzo-15-crown-5) phthalocyanines in surfactant-containing solutions. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. 47(4), 471–477. DOI: 10.1134/S2070205111040071
11. Gol'dshleger N.F., Lobach, A.S., Gak, V.Yu., Kalashnikova, I.P., Baulin, V.E., Tsivadze, A.Yu. (2014) Magnesium Octa[(4'-Benzo-15-crown\_5)oxy]phthalocyaninate in Water Micellar Solutions of Sodium Deoxycholate. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. 50 (5), 496–505. DOI: 10.1134/S2070205114050086
12. Ovsyannikova, E.V., Goldshleger N.F., Kurochkina N.M., Baulin, V.E., Tsivadze, A.Yu. and Alpatova N.M. (2010) Behavior of Octa(benzo-15-crown-5)substituted Metal Phthalocyanines in Polar Media and their Immobilization on Solid Supports. *Macrocyclics*, 3 (2-3), 125-133. DOI: 10.6060/mhc2010.2-3.125
13. Rosen, M.J. (2004) *Surfactants and Interfacial Phenomena*. 3rd ed. Wiley\_Int., 444. DOI: 10.1002/0471670561
14. Goldshleger, N.F., Chernyak, A.V., Kalashnikova, I.P., Baulin, V.E., Tsivadze A.Yu. (2012) Magnesium Octa(benzo-15-crown-5)phthalocyaninate in the sodium dodecyl sulfate solutions: A study using electron and  $^1H$  NMR spectroscopy. *Russian Journal of General Chemistry*. 82(5), 927-935. DOI: 10.1134/S1070363212050210
15. Lastovoy A.P., Avramenko G.V. (2013) Spectral-Luminescent Properties of the Substituted Tetraazachlorins Solubilized in Solutions of Nonionic Surfactants. *Macrocyclics*. 6(2), 137-143. DOI: 10.6060/mhc1305391
16. Slota, R., Dyrda, G. (2003) UV Photostability of Metal Phthalocyanines in Organic Solvents // *Inorg. Chem.*, 42(18), 5743-5750. DOI: 10.1021/ic0260217
17. Lapkina, L.A., Gorbunova, Y.G., Gil, D.O., Ivanov, V.K., Konstantinov, N.Yu., Tsivadze A.Yu. (2013) Synthesis, spectral properties, cation-induced dimerization and photochemical stability of tetra-(15-crown-5)-phthalocyaninato indium(III). *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 17 (6-7), 564-572. DOI: 10.1142/S1088424613500648
18. Komissarov, A.N., Makarov, D.A., Yuzhakova, O.A., Savvina, L.P., Kuznetsova, N.A., Kaliya, O.L., Lukyanets, E.A., Negrimovsky V.M. (2012) Synthesis and Some Properties of Phosphonomethyl Substituted Phthalocyanines. *Macrocyclics*, 5(2), 169-174. DOI: 10.6060/mhc2012.120466n

Поступила: 03. 06. 2018.  
Принята к публикации: 16. 08. 2018.

## CROWN-CONTAINING PHTHALOCYANINES ARE POTENTIAL SENSIBILIZERS FOR PHOTODYNAMIC THERAPY. SYNTHESIS, PROPERTIES AND ROLE OF NON-COVALENT INTERACTIONS

*V.E. Baulin<sup>1\*</sup>, N.F. Goldshleger<sup>2</sup>, D.V. Baulin<sup>3</sup>, I.P. Kalashnikova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,  
1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; \*e-mail: mager1988@gmail.com

<sup>2</sup>Institute of Problems of Chemical Physics of Russian Academy of Sciences,  
1 Acad. Semanova av., Chernogolovka, Moscow region, 142432 Russia

<sup>3</sup>Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences,  
31 Leninsky av., Moscow, 119071 Russia

Phthalocyanines (Pc) and their supramolecular aggregates are widely used in molecular electronics, chemical sensors, and catalysis, as well as in biology and medicine, including photodynamic therapy (PDT). One of the possibilities of preventing Pc aggregation in an aqueous medium is using surfactants: with their molecules are self-organized various supramolecular complexes. This results in formation of the required microheterogeneous Pc environment compatible with the biological medium. The monomolecular state of Pc in an aqueous medium is especially important for their use as sensitizers in fluorescence diagnostics and PDT. We have summarized here the results of investigations of distinctive features of the supramolecular aggregation of octa-[(4'-benzo-15-crown-5)oxy]phthalocyaninates ( $\text{Mcr}_8\text{Pc}$ ) and tetra-[(4'-benzo-15-crown-5)oxy]phthalocyaninates ( $\text{Mcr}_4\text{Pc}$ ) in electrolytic solutions and solutions of synthetic cetyltrimethylammonium bromide (CTAB), sodium dodecyl sulfate (SDS), sodium dodecylbenzenesulfonate (SDBS). Biocompatible surfactants such as carboxymethylcellulose sodium salt (Na-CMC) and sodium deoxycholate (SDC) were also studied. Using the electron absorption spectra it has been shown that formation of  $\text{Mcr}_8\text{Pc}$  monomers in micellar solutions of SDC is affected by both increased surfactant concentration and by changes in the ionic strength of solution after sodium chloride is added. The effect of the chemical structure of the biocompatible anionic surfactant on monomerization of crown-containing phthalocyanines has been identified; this fact opens new possibilities for using this family of compounds for fluorescent diagnosis and PDT.

**Key words:** phthalocyanines; photodynamic therapy; microheterogeneous environments; spectroscopy

### ACKNOWLEDGMENTS

The work was financially supported by Federal Agency of Scientific Organizations (grants No. 0090-2017-0024 and No. 0081-2014-0015), Russian Academy of Sciences (program No. 34) and partially supported by the RFBR (grants No. 18-03-00743).